Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Ebbecke.

Ueber den Einfluß der Phenylurethannarkose auf die Löslichkeit der Proteine im isolierten Froschmuskel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
in Bonn/Rhein

Vorgelegt am 24. Juni 1938

von

Georg Mönninghoff
aus Oberhausen-Osterfeld.

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Referent: Prof. Dr. Deuticke
Korreferent: Prof. Dr. Ebbecke

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0181

Während bei der Erforschung der intermediären Stoffwechselvorgänge der Schwerpunkt naturgemäß zu Anfang auf der rein chemischen Seite des Problems lag und erst sekundär, besonders durch die Ergebnisse der Fermentforschung, auch physikalisch-chemische Vorstellungen mehr und mehr an Raum gewannen, bewegten sich die Untersuchungen, die zur Ergründung des Wesens der Narkose vorgenommen wurden, infolge der chemisch indifferenten Natur der meisten narkotisch wirksamen Substanzen von vornherein mehr auf physikalisch-chemischem Gebiete. So suchte schon Claude Bernard (1) die Wirkung der Narkotica durch eine reversible Ausflockung, eine „Semikoagulation", von Plasmakolloiden zu erklären, und seine Ansicht hat, besonders durch die — allerdings stark umstrittenen — Arbeiten Baucrofts (2) und seiner Mitarbeiter, die zwischen koagulierenden und peptisierenden (mit antinarkotischer Wirkung) Substanzen unterscheiden, bis in die neueste Zeit Geltung behalten. Auch die bekannte, um die Jahrhundertwende aufgestellte Narkosetheorie von H. H. Meyer (3) und E. Overton (4), die in neuerer Fassung von H. H. Meyer (5) besagt, daß die Narkotica in narkotisch wirksamer Dosis sich in einer Konzentration von 0,06 mol. pro Ltr. in den Zellipoiden gelöst finden und durch Erniedrigung des Schmelzpunktes und Auflockerung der Zellstruktur ähnlich wie Wärmenarkose beim Frosch je nach der Konzentration erregend bis irreversibel lähmend wirken, basiert auf physikalisch-chemischen Vorstellungen. Ebenso sieht die einige Jahre später von I. Traube (6) entwickelte Narkosetheorie — in einem gewissen Gegensatz zu Overton und Meyer — in der Oberflächen- bzw. Grenzflächenaktivität der Narkotica, die zu einer Anreicherung in den Grenzflächen führe, die wesentliche

Voraussetzung ihrer Wirkung. Bei der Weiterentwicklung seiner Theorie kam Traube durch die Beobachtung einer negativ katalysatorischen Wirkung von Narkoticis auf die Zymasegärung und auf die Invertasewirkung (7) dazu, eine fermenthemmende Wirkung der Narkotica anzunehmen, die allerdings schon ein Jahr vorher — im Jahre 1912 — von Warburg und Wiesel (8) für eine Reihe von Narkoticis am Hefepreßsaft nachgewiesen worden war. Nach Warburg (9) ist die Wirkung der Narkotica durch ihre Adsorption an Oberflächen zu erklären, wodurch — infolge der Verkleinerung der freien Oberfläche — die chemischen Vorgänge gehemmt würden. Erwähnt sei auch hier die rein physikalisch auslösbare „Mechanonarkose" Ebbeckes (10), die durch Einwirkung hohen Druckes — bis auf mehrere hundert Atmosphären — hervorgerufen wird und weitgehende Übereinstimmung in ihren Erscheinungen mit der „Chemonarkose" zeigt.

Die oben erwähnte Anschauung Claude Bernards von der Einwirkung der Narkotica auf den physico-chemischen Zustand der Plasmakolloide ist seitdem gestüzt worden durch die Beobachtungen einer großen Reihe von Forschern, die bei dem Einfluß derartiger Substanzen auf Kolloide Viscositäts- und Dispersitätsänderungen feststellten. So wurde schon von Warburg und Wiesel (8) bei ihren bereits erwähnten Versuchen ein Parallelismus zwischen der fermenthemmenden Kraft verschiedener Narkotica und der Stärke einer von ihnen im Hefepreßsaft hervorgerufenen Niederschlagsbildung beobachtet, und in neuester Zeit wies Makarow (11) mittels der Vitalfärbung und des Ultramikroskops bei narkotisierten Protozoen eine reversible Dispersitätsverminderung der Zellkolloide nach. Am isolierten Kaltblütermuskel fanden vor Jahren Lange und Kappus (12) sowie Lange und Müller (13) bei der Phenylurethannarkose Permeabilitätsänderungen, die sie mit physico-chemischen Zustandsänderungen an Zellgrenzschichten erklärten, ohne freilich den direkten experimentellen Beweis solcher Änderungen zu erbringen. Diese Fragen haben erneut Interesse gefunden, seitdem durch die Arbeiten der

Embdenschen Schule die enge Verbundenheit von chemischem und physico-chemischem Geschehen im lebenden Organismus gezeigt ist. Danach dürfen wir annehmen, daß auch die bei der Narkose beobachteten Stoffwechseländerungen von bestimmten kolloidchemischen Änderungen begleitet sind.

Diese Frage habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Deuticke einer experimentellen Prüfung unterzogen mittels einer Methode, die es gestattet, physicochemische Änderungen an Proteinen quantitativ zu bestimmen.

Methodik.

Verwandt wurden ausschließlich isolierte Froschgastrocnemien; der Muskel der einen Seite diente jedesmal als Narkose —, der der anderen Seite als Kontrollmuskel. Beide Muskeln befanden sich in Kopyloffgefäßen (14) und zwar suspendiert in Ringerlösung oder in Ringerlösung mit 0,05 % Phenylurethanzusatz in der von Lange und Müller (13) sowie von Lange und Kappus (12) angegebenen Weise. Durch die Ringer- bzw. Ringernarkoselösung perlte ständig Sauerstoff. Zu Beginn jedes Versuches wurde die Reizschwelle der in den Kopyloffgefäßen zwischen den Elektroden einer Reizvorrichtung isotonisch am Schreibhebel befestigten Muskeln festgestellt. Die Reizung erfolgte dabei direkt durch Stromstöße. R. A. bei der Angabe der Reizschwelle bedeutet Teilstriche auf der Skala des Potentiometers, das in den von einem 4-Volt-Akkumulator gespeisten Stromkreis eingeschaltet war. Die Skala reichte von 0—25. Als gelähmt betrachtet wurde der Muskel, wenn er bei R. A. 25, d. h. dem stärksten elektrischen Reiz, nicht mehr ansprach. Am Schluß des Versuches wurden die Muskeln zur Weiterverarbeitung schnell zwischen Filtrierpapier abgetrocknet und sofort in flüssige Luft versenkt. Die Bestimmung der Proteinlöslichkeit erfolgte nach der von H. J. Deuticke (15) angegebenen Methode: Die Muskeln wurden in flüssiger Luft zerkleinert und das Muskelpulver in je 30 ccm eines Jodkali-Phosphatpuffergemisches

folgender Zusammensetzung (125 ccm m/10 KH_2PO_4 + 500 ccm m/10 K_2HPO_4 + 104 ccm m/5 KJ), welches einem p H von 7,2 entspricht, während 15—20 Std. im Eisschrank unter mehrmaligem Umschütteln extrahiert. In aliquoten Teilen wurde der Gesamt-N und nach Enteiweißung mittels der Schenkschen Methode der Rest-N bestimmt und der Eiweiß-N als Differenz errechnet. In der überwiegenden Zahl der Versuche wurde auch der Trockensubstanzgehalt der Muskeln an einem Teil des gut durchmischten Muskelpulvers ermittelt und der im narkotisierten Muskel (B-Muskel) gefundene Stickstoffwert auf den Trockensubstanzgehalt des Kontrollmuskels (A-Muskel) umgerechnet; die in den nachfolgenden Tabellen verzeichneten Werte für die A- und B-Muskeln können also direkt miteinander verglichen werden.

Versuchsergebnisse.

Die Genauigkeit der Methode auch in meiner Hand zeigt Versuch 1, in dem die rechten und linken Gastrocnemien zweier weiblicher Temporarien unmittelbar nach dem Tode der Tiere entnommen und verarbeitet waren.

Versuch 1.

11. 12. 35.

Löslicher Stickstoff in % des Muskelgewichtes.

	Gesamt-N	Rest-N	Eiweiß-N	Änderung des Eiweißstickstoffes im Muskel B berechnet auf A in %
A — Rechte Gastrocn.	1,340	0,317	1,023	0,5
B — Linke Gastrocn.	1,337	0,319	1,018	

Tabelle 1 enthält das Ergebnis einer Reihe von Versuchen, in denen der Narkosemuskel nach Aufbewahrung in Phenyl-

Tabelle 1.

Einfluß der Phenylurethannarkose auf die Löslichkeit von Muskelproteinen.
A = Vergleichsmuskel, aufbewahrt in Ringerlösung. Muskel B = narkotisierter Muskel, aufbewahrt in Phenylurethan-Ringerlösung bis zur Unerregbarkeit

Versuchs-Nr. (Protokoll-Nr.) Datum	Froschart Fang vom	Muskel	Trockensubstanzgehalt in %	Löslicher Stickstoff in % des Muskelgewichtes Ges. — Rest — Eiweiß —			Änderung der Löslichkeit des Eiweißstickstoffes im Muskel B berechnet auf A in %	Bemerkungen
2. (1) 15 I. 36.	♀ T. Okt. 1935	A	—	1,195	0,309	0,886	— 10,3	Versuchsdauer 1¼ Std. Muskel B zu Beginn u. am Schluß des Versuches etwa 10 mal gereizt, nach 1¼ Std. gelähmt.
		B	—	1,103	0,308	0,795		
3. (2) 15 I. 36.	♀ T. Okt. 1935	A	—	1,289	0,333	0,956	— 5,9	Muskel B nach 1¼ Std. gelähmt.
		B	—	1,236	0,336	0,900		
4. (3) 15 I. 36.	♀ T. Okt. 1935	A	—	1,084	0,321	0,763	— 5,6	Muskel B nach 1½ Std. gelähmt.
		B	—	1,023	0,303	0,720		
5. (4.) 22. I. 36.	♀ T. Okt. 1935	A	18,67	1,119	0,273	0,846	— 13,1	Beide Muskeln zu Beginn, nach 15 Min., 30 Min. und 67 Min. je 5 mal gereizt. Muskel B nach 67 Min. gelähmt.
		B	19,28	1,000	0,265	0,735		
6. (5) 22. I. 36.	♀ T. Okt. 1935	A	18,24	0,977	0,244	0,733	— 6,8	Muskel B nach 67 Min. gelähmt.
		B	18,13	0,922	0,240	0,682		
7. (6) 22. I. 36.	♀ T. Okt. 1935	A	17,62	1,040	0,266	0,774	— 7,3	Muskel B nach 1½ Std. gelähmt.
		B	17,20	0,999	0,281	0,718		
8. (12) 6. V. 36.	♀ E. 5. V. 36	A	20,47	1,546	0,243	1,303	— 10,4	Zu Beginn zum Schluß des Versuches Muskel A R. A 4 R. A. 5 Muskel B R. A. 12 gelähmt Versuchsdauer 68 Min.
		B	20,67	1,408	0,241	1,167		
9. (15) 13. V. 36.	♂ E. 5. V. 36	A	20,59	1,390	0,236	1,154	— 8,8	Zu Beginn zum Schluß des Versuches Muskel A R. A. 9 R. A. 10 Muskel B R. A. 8 gelähmt Versuchsdauer 67 Min.
		B	20,52	1,293	0,240	1,053		

urethanringerlösung bis zum Eintritt völliger Unerregbarkeit, der Vergleichsmuskel nach gleich langer Aufbewahrung in Ringerlösung, gleichzeitig verarbeitet wurden. Narkose, d. h. völlige Nichtansprechbarkeit auf Prüfungsreize, war in diesen Versuchen nach ¾—1½ Std. eingetreten[1]). Wie aus Spalte 6 ersichtlich ist, weist der narkotisierte Muskel in sämtlichen Versuchen eine deutliche Minderung seiner Proteinlöslichkeit auf[2]). Demnach erfolgen im Muskel unter Einwirkung eines Narkoticums nicht nur chemische Änderungen an seinen Betriebssubstanzen — auf diese haben Lange und Mayer (16) H. T. Graham (17) u. a. hingewiesen — sondern auch physicochemische Änderungen an seinen Proteinen, die mittels der Bestimmung der Proteinlöslichkeit quantitativ faßbar sind. Sie sind in ihrem Ausmaß nicht so beträchtlich wie im völlig ermüdeten (H. J. Deuticke [15]) oder im chloroformstarren (H. J. Deuticke [18], J. Hensay [19]), halogenessigsäurestarren (Embden und Metz [20]) und totenstarren (H. J. Deuticke [18], J. Hensay [19]) Muskel, in denen Abnahmen der Proteinlöslichkeit bis zu 30 % beobachtet wurden, aber sie liegen mit 5,6 bis maximal 10,4 % weit außerhalb der Fehlergrenze der Bestimmung.

Bei der engen Verknüpfung von chemischem und physicochemischem Geschehen im lebenden Organismus, auf die G. Embden (21) schon frühzeitig aufmerksam machte und für die H. J. Deuticke (15, 18) den experimentellen Beweis erbrachte, stehen diese Löslichkeitsänderungen höchstwahrscheinlich mit

---

[1]) Anmerkung: Bei den am 15. I. 36 angestellten drei Versuchen 2, 3, u. 4 und den am 22. I. 36 angestellten Versuchen 5, 6 u. 7 waren nur die Muskeln der Versuche 2 bzw. 5 zwischen den Elektroden der Reizvorrichtung befestigt und wurden von Zeit zu Zeit (s. Sp. 7) auf ihre Erregbarkeit geprüft. Die Muskeln der Versuche 3 und 4 bzw. 6 u. 7 befanden sich an verschiedenen Seidenfäden aufgehängt in demselben Kopyloffgefäße; bei ihnen wurde lediglich nach den in Sp. 7 angegebenen Zeiten die Unerregbarkeit des narkotisierten Muskels auf maximalen elektrischen Reiz festgestellt.

[2]) Die hohen N-Werte der Versuche 8 u. 9 sind dadurch zu erklären, daß es sich hier um eine neue Sendung einer anderen Froschart handelte.

Tabelle 2.

Reversibilität der Löslichkeitsänderung der Proteine im narkotisierten Froschmuskel.

Muskel A = narkotisierter Muskel, nach Eintritt der Unerregbarkeit entnommen.
Muskel B = restituierter Muskel, nach Wiederherstellung der ursprünglichen Erregbarkeit entnommen.

Versuchs-Nr. (Protokoll-Nr.) Datum	Froschart Fang vom	Muskel	Trockensubstanzgehalt in %	Löslicher Stickstoff in % des Muskelgewichtes Ges. —	Rest —	Eiweiß —	Änderung der Löslichkeit des Eiweißstickstoffes im Muskel B berechnet auf A in %	Bemerkungen Muskel A	Muskel B
10. (13) 6. V. 36.	große ♀ E 5. V. 36.	A	20,56	1,432	0,268	1,164	— 5,2	Zu Versuchsbeginn RA. 10. 1 Stdt. 10′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 6. 1 Std. 8′ im Narkotikum, gelähmt; anschließend 2 Std. 36′ in Ringerlösung, erholt. RA. 11.
		B	19,92	1,369	0,265	1,104			
11. (19) 20 V. 36.	große ♀ E 19. V. 36.	A	18,88	1,235	0,260	0,975	— 9,7	Zu Versuchsbeginn RA. 7. 1 Std. 22′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA. 7. 1 Std. 19′ im Narkotikum, gelähmt; anschließend 3 Std. 36′ in Ringerlösung, erholt. RA. 7.
		B	19,93	1,116	0,236	0,880			
12. (20) 20 V. 36.	große ♀ E 19. V. 36.	A	20,51	1,290	0,254	1,036	— 0,9	Zu Versuchsbeginn RA. 7. 1 Std. 55′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA. 6. 1 Std. 53′ im Narkotikum, gelähmt; anschließend 3 Std. 29′ in Ringerlösung, erholt. RA 7.
		B	20,80	1,275	0,248	1,027			
13. (23) 26. V. 36.	kleine ♂ E 25. V. 36.	A	21,21	1,233	0,229	1,004	— 1,3	Zu Versuchsbeginn RA 3. 55′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 3. 59′ im Narkotikum, gelähmt; anschließend 2 Std. 33′ in Ringer-Glucose (0,29 %) — Lösg.. erholt. RA 7 (träge Zuckung).
		B	21,73	1,204	0,213	0,991			

den oben erwähnten Stoffwechseländerungen in der Narkose in engster Wechselwirkung. Sie sind wahrscheinlich auch in Beziehung zu bringen zu Veränderungen, die Jurisic (22) beschrieben hat, der auf Grund einer ganz andersartigen Versuchsanordnung bei der Narkose des quergestreiften Muskels in einer ersten Phase — entsprechend dem Excitationsstadium bei Allgemeinnarkose — eine Verflüssigung und in einer zweiten Phase eine reversible Erstarrung der Kolloide feststellte. Dabei handelt es sich nach Jurisic nicht um eine Änderung des Wassergehaltes sondern um Strukturveränderungen, was auch nach meinen Versuchen, in denen ich im Gegensatz zu Kochmann (23) keine Zunahme des Trockensubstanzgehaltes der narkotisierten Muskeln fand (s. Längsspalte 4), das Wahrscheinlichste ist. Da diese Änderungen an den Muskelproteinen im völlig narkotisierten Muskel nicht den Umfang annahmen wie im irreversibel ermüdeten oder irreversibel starren Muskel, hofften wir, auch um sie als direkte Narkosefolgen betrachten zu können, daß sie analog denjenigen nach mäßiger Arbeitsleistung des Muskels (H. J. Deuticke [15]) mit Aufhebung der Narkose reversibel seien.

Zur Klärung dieser Frage wurden in einer Reihe von Versuchen (s. Tabelle 2) beide Muskeln bis zur völligen Lähmung, praktisch in den einzelnen Versuchen die gleiche Zeit (s. Tab. 2 unter Bemerkungen), der Einwirkung des Narkoticums ausgesetzt. Anschließend wurde der A-Muskel sofort in flüssige Luft verbracht, während beim B-Muskel an die Stelle der Narkoselösung gewöhnliche Ringerlösung trat, die nach jeweils 10 oder 20 Min. erneuert wurde, bis der Muskel seine alte Reizschwelle möglichst wieder erreicht hatte. Erst dann wurde er weiter verarbeitet. In diesen Versuchen zeigen die Muskeln ein verschiedenes Verhalten. In Versuch 10 u. 11 ist die physico-chemische Zustandsänderung der Proteine nicht nur nicht behoben, sondern die Löslichkeit hat weiter abgenommen, in den Versuchen 12 u. 13 ist es dagegen zu einem Stillstand der die Löslichkeitsabnahme bedingenden Prozesse gekommen.

Tabelle 3.

Reversibilität der Löslichkeitsänderung der Proteine im narkotisierten Froschmuskel.
Muskel A: restituierter Muskel, nach Wiederherstellung der ursprünglichen Erregbarkeit entnommen.
Muskel B: narkotisierter Muskel, erst entnommen, nachdem Muskel A sich erholt hat.

Versuchs-Nr. (Protokoll-Nr.) Datum	Froschart Fang vom	Muskel	Trockensubstanzgehalt in %	Löslicher Stickstoff in % des Muskelgewichtes Ges. —	Rest —	Eiweiß —	Änderung der Löslichkeit des Eiweißstickstoffes im Muskel B berechnet auf A in %	Bemerkungen Muskel A	Muskel B
14. (14) 6. V. 36.	mittelgroße ♀ E 5. V. 36.	A	20,26	1,336	0,254	1,082	— 11,6	Zu Versuchsbeginn RA. 12. 1 Std. 2′ im Narkotikum, gelähmt; anschließend 2 Std. 3′ in Ringerlösg., erholt. R A 12.	Zu Versuchsbeginn RA 7. 3 Std. 5′ im Narkotikum, gelähmt.
		B	20,19	1,216	0,259	0,957			
15 (16) 13. V. 36	mittelgroße ♀ E 5. V. 36.	A	20,24	1,404	0,247	1,157	— 12,4	Zu Versuchsbeginn RA 5. 1 Std. im Narkotikum, gelähmt; anschließend 3 Std. 11′ in Ringerlösg., erholt. RA 8.	Zu Versuchsbeginn RA 7. 4 Std. 10′ im Narkotikum, gelähmt.
		B	20,42	1,253	0,239	1,014			
16 (17) 13. V. 36.	kleine ♂ E 5. V. 36.	A	20,73	1,243	0,247	0,996	— 5,8	Zu Versuchsbeginn RA 6. 1 Std. 14′ im Narkotikum, gelähmt; anschließend 2 Std. 58′ in Ringerlösg., erholt. RA. 6.	Zu Versuchsbeginn RA 10. 4 Stdt. 12′ im Narkotikum, gelähmt
		B	20,38	1,195	0,257	0,938			

Da also unter den bisher eingehaltenen Bedingungen eine Restitution der Proteine nicht erzielbar war, suchte ich nun zunächst festzustellen, ob nach Eintritt völliger Lähmung, d. h. Unerregbarkeit unter meinen Versuchsbedingungen, die Proteinlöslichkeit bei weiterer Einwirkung des Narkoticums weiter abnimmt und ob sie stärker abnimmt als im Durchschnitt der Versuche 10—13, in denen es sich bei Versuch 10 u. 11 anscheinend um eine Nachwirkung des nicht genügend rasch ausgewaschenen Narkotikums handelte.

Das ist der Fall, wie die Versuche der Tabelle 3 zeigen, in denen wieder beide Muskeln in Phenylurethanringerlösung aufbewahrt wurden, nach Narkoseeintritt aber der B-Muskel nicht sofort weiter verarbeitet wurde, sondern auch noch während der Zeit, die der nunmehr in Ringerlösung aufbewahrte A-Muskel zur Wiedererlangung seiner Anfangsreizschwelle benötigte, in der Narkoseflüssigkeit verblieb.

Dieses Ergebnis, daß durch längere Einwirkung des Narkotikums die Proteinlöslichkeit weiter und stärker herabgesetzt wird als durch die Nachwirkung des Narkoticums allein, ließ erwarten, daß unter günstigeren Bedingungen der narkotisierte Muskel die Nachwirkung stets überwinden und sogar eine Restitution zeigen würde. Der erste Schritt auf dem Wege, ein günstigeres Milieu zu schaffen, wurde bereits in Versuch 13 unternommen, bei dem der Ringerlösung und ebenso der Narkoselösung noch 0,29 % Traubenzucker zugesetzt war. In den folgenden Versuchen fand stets statt der Ringerlösung die von Takuzo Sakai (24) zur Konservierung des lebenden Froschherzens und von R. Benda (25) zur künstlichen Durchblutung isolierter Froschmuskeln verwandte modifizierte Göthlinsche Lösung Verwendung, die außer dem hohen Na-bikarbonatgehalt der Göthlinschen (26) Lösung noch 0,05 % NaCl durch die äquimolekulare Menge von 0,29 % Glukose ersetzt enthält. Die Bendasche Lösung setzt sich also folgendermaßen zusammen:

0,60 % NaCl
0,01 % KCl
0,01 % $CaCl_2$
0,1 % $NaHCO_3$
0,29 % Glukose

Ferner wurden statt der für viele Fragen der Muskelphysiologie und des Muskelstoffwechsels nicht sehr geeigneten Eskulentenmuskeln in den meisten der folgenden Reversionsversuche Gastrocnemien von rana temporaria verwandt, und schließlich wurde für eine beschleunigte Durchperlung der Suspensionsflüssigkeit mit Sauerstoff gesorgt. Der Erfolg aller dieser Verbesserungen ist aus dem Ergebnis der Tabelle 4 zu ersehen.

In den sämtlichen Versuchen dieser Tabelle wurden wieder beide Muskeln der Einwirkung des Narkoticums ausgesetzt und nach Lähmungseintritt der eine Muskel mit Bendalösung bis zum Wiedererreichen der ursprünglichen Reizschwelle behandelt. Aber um etwaige bei Aufbewahrung in reiner Bendalösung auftretende Löslichkeitsänderungen der Proteine auszuschalten, wurde in den meisten dieser Versuche der A-Muskel vor dem Zusatz des Narkoticums längere Zeit in Bendalösung belassen, so daß beide Muskeln insgesamt etwa die gleiche Zeit in Suspensionslösung aufbewahrt und zum gleichen Zeitpunkt verarbeitet waren.

Wie aus Spalte 6 ersichtlich, ist in allen Versuchen dieser Tabelle die Proteinlöslichkeit im B-Muskel gegenüber dem A-Muskel heraufgesetzt, außer vielleicht im Versuch 18, in dem der Unterschied nahe der Fehlergrenze liegt. Unter den hier gewählten Bedingungen ist also eine — wenn auch wahrscheinlich nicht vollständige — Reversion der durch die Narkose an den Muskelproteinen erfolgten physico-chemischen Zustandsänderung eingetreten. Es sei noch bemerkt, daß in meinen Tabellen sämtliche Versuche der betreffenden Versuchsanordnung wiedergegeben sind, außer in Tabelle 2, in der noch zwei Versuche in der Anordnung von Versuch 13 einzutragen wären, die aber, da sie ebenso wie dieser nur als

Tabelle 4.

Reversibilität der Löslichkeitsänderung der Proteine im narkotisierten Froschmuskel. Restitution in Bendascher Lösung.

Muskel A: narkotisierter Muskel.
Muskel B: restituierter Muskel, nach Wiederherstellung der ursprünglichen Erregbarkeit entnommen

Versuchs-Nr. (Protokoll-Nr.) Datum	Froschart Fang vom	Muskel	Trockensubstanzgehalt in %	Löslicher Stickstoff in % des Muskelgewichtes Ges. — Rest — Eiweiß —			Änderung der Löslichkeit des Eiweißstickstoffes im Muskel B berechnet auf A in %	Bemerkungen Muskel A	Muskel B
17. (25)	mittelgroße ♀ E	A	17,54	1,030	0,235	0,795	+ 5,9	Zu Versuchsbeginn RA 3. 57′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 4. 55′ im Narkotikum, gelähmt, anschließend 3 Std. 35′ in Benda Lösung; erholt. RA 7.
10. VI. 36.	26. V. 36.	B	18,43	1,070	0,228	0,842			
18. (26)	mittelgroße ♀ E	A	17,99	1,079	0,244	0,835	+ 2,5	Zu Versuchsbeginn RA 14. 47′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 14. 46′ im Narkotikum, gelähmt; anschließend 3 Std. 30′ in Bendalösung; erh., RA 8.
10. VI. 36.	26. V. 36.	B	18,00	1,081	0,225	0,856			
19. (28)	große ♂ T	A	21,38	1,401	0,282	1,119	+ 6,0	Zu Versuchsbeginn RA 5. 58′ in Benda-Lösg., anschl. 44′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 3. 44′ im Narkotikum, gelähmt, anschl. 2 Std. 52′ in Benda-Lösung, erholt. RA 4.
17. XI. 36.	7. X. 36.	B	21,68	1,449	0,263	1,186			
20 (29)	große ♂ T	A	19.09	1,185	0,258	0,927	+ 8,6	Zu Versuchsbeginn RA 12 43′ in Benda-Lösg., anschl. 42′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 3. 30′ im Narkotikum, gelähmt; anschl. 2 Std. 19′ in Benda-Lösung, erholt. RA 4.
17. XI. 36.	7. X. 36.	B	19,42	1,259	0,252	1,007			

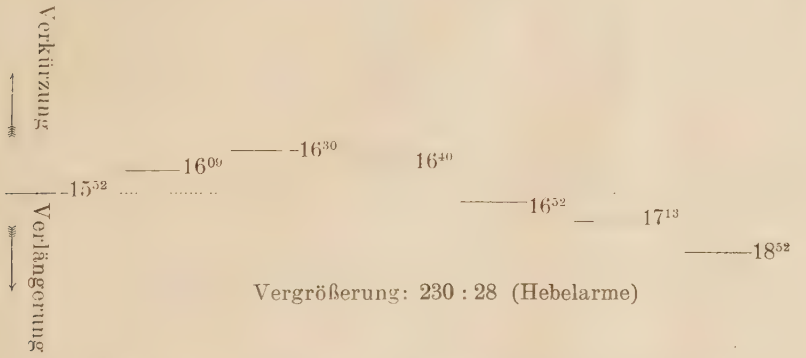
21 (30) 1. XII. 36.	große ♂ T 21. X. 36.	A B	19,15 19,70	1,187 1,234	0,287 0,281	0,900 0,953	+ 5,9	Zu Versuchsbeginn RA 4. 61′ im Narkotikum. gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 3. 62′ im Narkotikum, gelähmt, anschl. 3 Std. 13′ in Benda-Lösung, erholt. RA 5.
22. (31) 1. XII. 36.	große ♂ T 21. X. 36.	A B	21,02 20,89	1,346 1,418	0,304 0,299	1,042 1,119	+ 7,4	Zu Versuchsbeginn RA. 10. 1 Std. 28′ in Benda-Lösung, anschl. 1 Std. 19′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 9. 1 Std. 14′ im Narkotikum, gelähmt, anschl. 2 Std. 33′ in Benda-Lösung, erholt. RA 12.
23. (32) 1. XII. 36.	große ♂ T 21. X. 36.	A B	20,10 20,28	1,351 1,384	0,294 0,288	1,057 1,096	+ 3,7	Zu Versuchsbeginn RA 20*). 1 Std. 12′ in Benda-Lösung, anschl. 44′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 5. 44′ im Narkotikum, gelähmt; anschl. 2 Std. 26′ in Benda-Lösung; erholt. RA 5.
24 (34) 15. XII. 36.	kleine ♂ T 21. X. 36.	A B	19,97 20,44	1,054 1,112	0,242 0,241	0,812 0,871	+ 7,3	Zu Versuchsbeginn RA 8. 1 Std. 32′ in Benda-Lösung, anschl. 49′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 9. 48′ im Narkotikum, gelähmt; anschl. 3 Std. 50′ in Benda-Lösung, erholt. RA 4.
25. (35) 15. XII. 36.	mittel-große ♂ T 21. X. 36	A B	21,03 20,91	1,251 1,304	0,255 0,269	0,996 1,035	+ 3,9	Zu Versuchsbeginn RA 20*) 2 Std. 34′ in Benda-Lösung, anschl. 54′ im Narkotikum, gelähmt.	Zu Versuchsbeginn RA 6. 52′ im Narkotikum, gelähmt, anschl. 3 Std. in Benda-Lös., erholt. RA 8.

*) Die hohe Reizschwelle war durch einen schlechten Kontakt in der Reizapparatur bedingt.

Übergangsversuche zu denen der Tabelle 4 anzusehen sind, fortgelassen wurden.

Mit diesen Versuchen (17—25) ist also die Reversibilität der unter Einwirkung von Phenylurethan nachgewiesenen Löslichkeitsverminderung von Muskelproteinen am isolierten Muskel festgestellt. Allerdings scheint keine feste Beziehung zu bestehen zwischen der Reversion der Proteinlöslichkeit und der bei der Restitution des Muskels wieder absinkenden Reizschwelle. Besonders deutlich geht dies aus den Versuchen der Tabelle 2 hervor. Eine analoge Feststellung machten auch T. Sakai (24) und R. Benda (25), denen eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen Reizschwelle und Zuckungshöhe bei eben maximaler Reizung unter dem Einfluß verschieden zusammengesetzter Durchströmungslösungen auffiel. Eine Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch bringt vielleicht folgende Überlegung: Nach unsern heutigen Vorstellungen ist die Muskelkontraktion die sinnfällige Äußerung von chemischen und physico-chemischen Prozessen, die eng ineinandergreifen und sich gegenseitig beeinflussen. Bei einem Teil dieser physico-chemischen Prozesse muß es sich um außerordentlich schnell verlaufende Zustandsänderungen an Kolloiden handeln, die mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden nicht direkt faßbar sind. Andere, und dazu gehören offenbar die mit der Bestimmung der Proteinlöslichkeit faßbaren Veränderungen, verlaufen langsam, werden zumindest langsam mit steigender Ermüdung des Muskels nachweisbar; sie sind, worauf H. J. Deuticke (15, 18) aufmerksam gemacht hat, der Ausdruck einer geradlinig verlaufenden Funktionsschädigung und auch nicht rasch, sondern erst nach längerem Aufenthalt in Sauerstoff reversibel. Ferner wird die Löslichkeitsänderung nicht nur einen an einem einzigen Eiweißkörper in derselben Richtung verlaufenden Prozeß zum Ausdruck bringen, sondern sie ist, worauf H. J. Deuticke (15, 18) ebenfalls schon hinwies, wahrscheinlich ein komplexer Vorgang. Sie kann deshalb als Ausdruck einer Reihe die Leistungsfähigkeit des Muskels mitbedingender Faktoren angesehen werden, mit denen die

Reizschwelle natürlich nicht parallel zu gehen braucht. Damit wäre die Unstimmigkeit zwischen Lage der Reizschwelle und absoluter Höhe der Proteinlöslichkeit verständlich. Einen Hinweis darauf, daß sich der narkotisierte und nach der Lage der Reizschwelle wiedererholte Muskel nicht in demselben Zustand befindet wie vor der Narkose, geben vielleicht auch einige am B-Muskel des Versuches 23 vorgenommene Längenmessungen, die ich auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Ebbecke durchführte. Die Messungen wurden so vorgenommen, daß zu Beginn, einige Male während und zu Ende des biologischen Teils des Versuches die Stellung der Spitze des Zeigers, an dem der Muskel befestigt war, auf einem Kymographion aufgeschrieben wurde.



Vergrößerung: 230 : 28 (Hebelarme)

15^{52} Anfangsstellung. — 16^{30} Muskel gelähmt. 16^{34} Muskel in Bendalösung ohne Narkotikum. — 18^{52} Muskel erholt.

Aus der Abbildung geht hervor, daß der Muskel sich bis zur Lähmung fortschreitend verkürzt hat, daß er aber schon 6 Min. nach Ersatz der Narkoselösung durch Bendalösung eine deutliche Wiederverlängerung zeigt, und daß er gegen Ende des Versuches nicht nur die Verkürzung ausgeglichen, sondern sich darüber hinaus fast um dasselbe Maß verlängert hat, um das er sich bei der Narkose verkürzt hatte.

Als Anhang seien in Tabelle 5 noch einige Versuche mitgeteilt, in denen das Verhalten verschiedener Phosphatfraktio-

Tabelle 5.

Verhalten der Phosphatfraktionen im narkotisierten Muskel. Muskel A: Vergleichsmuskel. Muskel B: narkotisierter Muskel

Versuchs-Nr. (Protokoll-Nr.) Datum	Froschart Fang vom	Muskel	Trockensubstanzgehalt in %	H_3PO_4 in m% des Muskelgewichtes				Änderung der H_3PO_4 im Muskel B, berechnet auf A in %			
				Anorg.	Säure-Löslich-	Gesamt-	Differenz Gesamt — Säure-Löslich	Anorg.	Säure-Löslich-	Gesamt-	Differenz Gesamt — Säure-Löslich
26	große ♂	A	20,14	290,3	518,9	623,0	104,1				
(37)	Temp.							+ 5,7	— 3,2	— 3,1	— 2,7
21. I. 37.	21. IX. 36.	B	20,48	306,8	502,5	603,8	101,3				
27	sehr große	A	21,81	263,0	503,8	559,0	55,2				
(38)	♂ Temp.							+ 4,4	— 0,4	— 2,2	— 19,0
21. I. 37.	21. IX. 36.	B	22,38	274,9	502,0	546,7	44,7				
28	mittelgroße	A	19,77	288,8	496,0	570,8	74,8				
(39)	♂ Temp.							— 1,4	+ 5,0	+ 2,8	— 13,1
21. I. 37.	21. IX. 36.	B	20,12	284,8	522,0	587,0	65,0				
29	große	A	20,37	312,6	552,6	658,2	105,6				
(40)	♂ Temp.							— 5,3	— 6,7	— 5,1	+ 3,5
4. II. 37.	21. X. 36.	B	20,52	296,0	515,3	624,6	108,7				
30	mittelgroße	A	18,88	324,0	510,6	556,2	45,6				
(43)	♂ Temp.							— 1,8	— 1,9	+ 1,9	+ 44,3
17. II. 37.	7. X. 36.	B	19,13	318,1	501,1	566,9	65,8				
31	mittelgroße	A	18,72	319,7	472,4	580,9	108,5				
(44)	♂ Temp.							+ 0,3	+ 2,2	+ 5,4	+ 19,7
17. II. 37.	7. X. 36.	B	18,33	320,8	482,6	612,5	129 9				
32	mittelgroße	A	21,20	316,3	551,0	677,5	126,5				
(45)	♂ Temp.							+ 2,0	+ 0,2	+ 6,2	+ 32 0
17. II. 37.	7. X. 36.	B	20,35	322,7	552,3	719,3	167,0				

nen des Muskels bei der Phenylurethannarkose untersucht wurde. Anlaß dieser Versuche war die Überlegung, daß die Löslichkeitsänderung an den Muskelproteinen möglicherweise mit Änderungen an Phosphatiden gleichzeitig erfolgt, so daß man auf die Anwesenheit von Phosphatideiweißverbindungen im Muskel schließen könnte. Das bisherige Ergebnis dieser Versuche ist, um das gleich vorwegzunehmen, negativ. Die anorganische Phosphorsäure ist, außer in den beiden ersten Versuchen dieser Tabelle, praktisch unverändert geblieben, ebenso auch die säurelösliche Phosphorsäure (bestimmt im Schenkfiltrat nach Veraschung) und die Gesamt-H_3PO_4. Die Differenz Gesamt-H_3PO_4-säurelösliche H_3PO_4, die, wenn auch nicht ausschließlich, so doch zum allergrößten Teil mit der Phosphatid-H_3PO_4 identisch ist (K. Sorg [27]), zeigt in den ersten Versuchen eine Abnahme, in den späteren eine Zunahme im narkotisierten Muskel. Weitere und eingehendere Untersuchungen mit einer anderen und möglichst direkten Phosphatidbestimmungsmethode, in denen auch die nach außen abgegebene H_3PO_4 mitberücksichtigt wird, deren verschieden rasches Diffundieren vielleicht zum Teil die in meinen Versuchen vorliegenden Schwankungen der verschiedenen Phosphatfraktionen erklärt, können erst entscheiden, inwieweit solche Beziehungen bestehen.

Zusammenfassung.

1. Bei der Phenylurethannarkose eines isolierten Froschgastrocnemius (Zusatz von 0,05 % Phenylurethan zur Ringer- bzw. Bendalösung) lassen sich physico-chemische Zustandsänderungen von Muskelproteinen mittels der Bestimmung der Proteinlöslichkeit nach H. J. Deuticke quantitativ feststellen.

2. Diese Löslichkeitsänderungen sind bei der Aufhebung der Narkose auch im isolierten Muskel reversibel, jedoch geht die Reversion nicht parallel mit der bei der Erholung des Muskels allmählich wiederkehrenden Reizempfindlichkeit auf direkte galvanische Reize.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Deuticke für die Ausbildung in chemischem Arbeiten, die mir auf der von ihm geleiteten Abteilung des Physiologischen Instituts Bonn zuteil geworden ist, sowie für seine wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Versuche meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Claude Bernard, Leçons sur les Anaesthésiques; 5. Leçon, Paris 1875.
2. Bancroft, Wilder D. and G. H. Richter, Proc. nat. Acad. Sci. USA. 16, 573 (1930).
   Bancroft, Wilder D. and G. H. Richter, Proc. nat. Acad. Sci. USA. 17, 410 (1931).
   Bancroft, Wilder D. and G. H. Richter, J. physic. Chem. 35, 215 (1931).
   Bancroft, Wilder D. and J. E. Rutzler jr., J. physic. Chem. 36, 273 (1932).
3. H. H. Meyer, Schmiedebergs Arch. Bd. 42, S. 109.
   H. H. Meyer und Baum, Schmiedebergs Arch. Bd. 42, S. 119.
4. E. Overton, Studien über die Narkose, Jena, 1901.
5. H. H. Meyer, Wiener Med. Wochenschr., Jg. 71, Nr. 27, S. 1201 und Nr. 28, S. 1254 (1921).
   H. H. Meyer, Bull. Acad. Med. Roum. 1, 178 (1936).
6. I. Traube, Pflügers Arch. 105, 541 (1904); Biochem. Zeitschr. 279, 166 (1935).
7. I. Traube, Pflügers Arch. 53, 276 (1913).
8. Warburg und Wiesel, Pflügers Arch. 144, 465 (1912).
9. O. Warburg, Biochem. Zeitschr. 119, 134 (1921).
10. U. Ebbecke (14. Tagung d. Deutsch. Physiol. Gesellsch. in Gießen v. 31. 8. bis 2. 9. 1936).
11. P. Makarow, Protoplasma (Berlin) 24, 593 (1935).
12. H. Lange u. A. Kappus, Zeitschr. physiol. Chem. 124, 140, (1923).
13. H. Lange u. B. W. Müller, Zeitschr. physiol. Chem. 124, 103 (1922).
14. G. Kopyloff, Pflügers Arch. 153, 222 (1913).
15. H. J. Deuticke, Zeitschr. f. physiol. Chem. 210, 97 (1932).
16. H. Lange u. M. E. Mayer, Zeitschr. physiol. Chem. 141, 233 (1924).
17. H. T. Graham, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 641 (1929).
18. H. J. Deuticke, Pflügers Arch. 224, 1 (1930).
19. J. Hensay, Pflügers Arch. 224, 44 (1930).
20. G. Embden u. E. Metz, Zeitschr. physiol. Chem. 192, 233 (1930).

21. G. Embden, Handb. d. normalen u. pathol. Physiol., 8, 1. Hälfte, S. 369.
22. P. J. Jurišić, Protoplasma (Berl.) 8, 378 (1929); 10, 533 (1930); 24, 268 (1935).
23. M. Kochmann, Biochem. Zeitschr. 136, 49 (1923).
24. Takuzo Sakai, Zeitschr. f. Biol. 62, 295 (1913); 64, 1 u. 505 (1914).
25. R. Benda, Zeitschr. f. Biol. 63, 11 u. 531 (1914).
26. G. F. Göthlin, Skandinav. Arch. Physiol. 12, 1 (1902).
27. K. Sorg, Zeitschr. physiol. Chem. 182, 97 (1929).

Lebenslauf.

Am 2. Nov. 1912 wurde ich, Georg Mönninghoff, als Sohn des Oberpostschaffners Klemens Mönninghoff zu Oberhausen-Osterfeld geboren. Nach den üblichen vier Jahren Volksschule besuchte ich fünf Jahre die Rektoratschule in Oberhausen-Osterfeld, dann vier Jahre das Gymnasium zu Bottrop i. W., wo ich Ostern 1932 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte Medizin in Innsbruck und Bonn, legte im Februar 1935 in Bonn die ärztliche Vorprüfung ab und bestand das ärztliche Staatsexamen in Bonn im Juni 1938.